

(51) Int.Cl.	(52) 日本分類
C 07 d	30 C 2
C 07 c	16 E 612
A 61 k	16 B 651
	16 E 362
	30 B 7
	16 B 813

## 日本国特許庁

⑪特許出願公告

昭47-19917

⑩ 特 許 公 報

④公告 昭和47年(1972)6月 6日

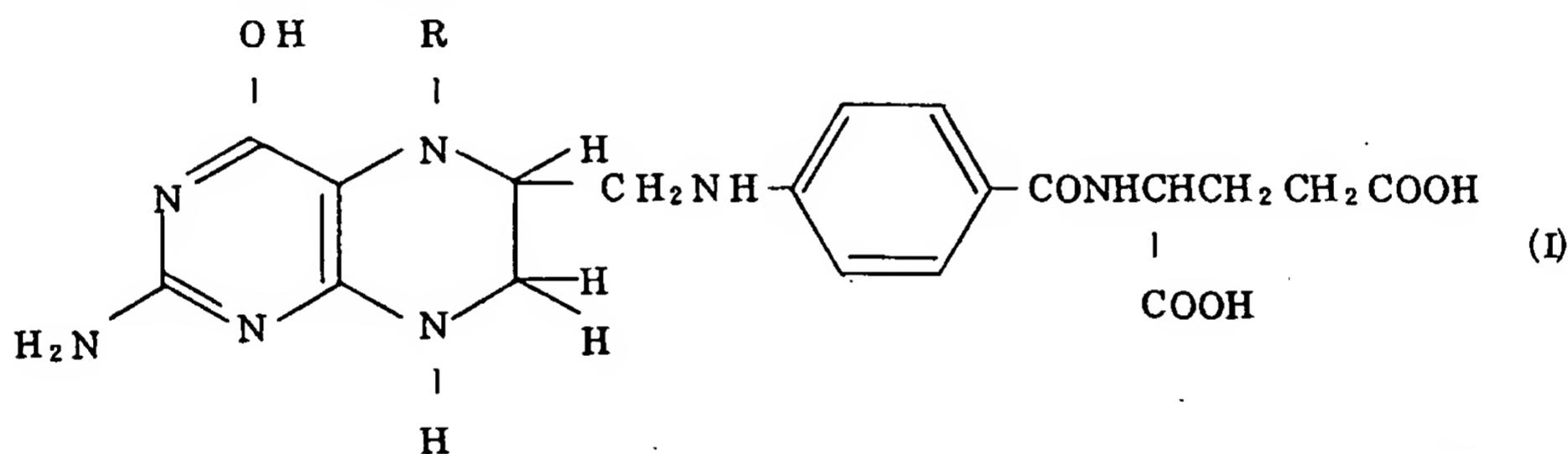
発明の数 1

(全 3 頁)

1

2

54 5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸又はその5 ※⑦発明者 伊藤徳樹  
-メチル体の塩基性アミノ酸塩の製法 東京都板橋区蓮根3の16の1  
⑦出願人 山之内製薬株式会社  
②特願 昭45-133 東京都中央区日本橋本町2の5の1  
②出願 昭44(1969)12月26日 代理人 弁理士 砂川五郎  
⑦発明者 村上増雄  
東京都文京区千石2の19の1の 発明の詳細な説明  
502 本発明は式  
同 今井一夫  
大宮市日進町2の1314 ※



(式中Rは水素原子又はメチル基を意味する。)で示される5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸(式(I)に於いてR=H、以下THFAと略)又は5-メチル-5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸(式(I)に於いてR=CH<sub>3</sub>、以下5-Me-THFAと略)と塩基性アミノ酸とを反応させることを特徴とするTHFA又は5-Me-THFAの塩基性アミノ酸塩の製法に関する。

式(I)で示される化合物は葉酸の生体内における活性型とも言われ、貧血予防作用、肝臓保護作用等生体内代謝機能に関与する重要な物質であつて注射剤として人体に適用することが望まれているが未だ市販されていない。

THFAは遊離酸の純粹な結晶としては取り出されたことがないので、これを含む反応溶液を単にpHをアルカリで調節して注射薬とすることは純度の点からみて好ましくない。そして硫酸塩のみが純粹な結晶として知られているが、これは酸性が強くそのまま注射薬とすることはできない。

一方、5-Me-THFAは遊離酸及びカルシウム、バリウム塩が知られているが、これらは水に難溶性のため注射薬としては使用できない。

本発明者等は純粹でしかもそのまま注射薬として使用でき水溶性であるTHFA及び5-Me-THFAの結晶性塩の製造を目的として研究の結果、意外にもそれらの塩基性アミノ酸塩が該目的を解決するという新知見を得たのである。

本発明を実施するには、葉酸を接触還元して得られる粗製の THFA ( Biochem. Prep., 789-92 ( 1960 ) 参照 ) 又は THFA をホルムアルデヒド存在下還元する方法等の公知の方法によつて製された 5-Me-THFA を、水等の反応溶媒に懸濁せしめて得られる懸濁液に、好ましくは窒素ガスを導入しながら、この懸濁液に 2 当量以上の塩基性アミノ酸の水溶液を加えて反応せしめればよい。

本発明で使用される塩基性アミノ酸としてはアルギニン、オルニチン、リジン、ヒスチジン等を

あげることができる。

反応溶媒としては、水、含水アルコール等が使用されるが、使用に際して予め溶存している空気を除いたり、あるいは還元剤例えは亜硫酸塩の添加を行うことが好ましい。

反応液から目的物を単離するには、反応溶液に目的物が難溶或は不溶の有機溶媒例えはエタノール、アセトン、ジオキサン等を加えることによつて目的物を析出せしめ、それを濾取する等の常法によつて行われる。

尚、本目的物が单一物であることはペーパークロマトグラフィーにより確認される。

本発明によつて得られるTHFA及び5-Me-THFAの塩基性アミノ酸塩は、比較的安定で水に易溶であり製剤化に適するものである。

#### 実施例 1

公知方法によつて製された粗製5·6·7·8-テトラヒドロ葉酸4.81gを脱酸素した水20mlに懸濁させ、窒素ガス導入下かきませながらアルギニン3.48gを脱酸素した水20mlに溶解した溶液を徐々に加えると、反応液は淡黄色透明溶液となる。さらに約20分間かきませた後、反応液にエタノール100mlを加えると油状物質が得られる。この油状物質にエタノール50mlを加えると5·6·7·8-テトラヒドロ葉酸・アルギニンが淡黄色粉末として析出する。

これを窒素ガス雰囲気中加圧濾取し、乾燥する(収量8.2g)。

融点 195~197°C(分解点)

元素分析値(C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>N<sub>15</sub>O<sub>10</sub>·2H<sub>2</sub>Oとして)

C(%) H(%) N(%)  
理論値 44.87 6.68 25.32

実験値 45.08 6.47 25.12

本品の紫外線吸収は入max 297mμ、入min 243mμを示すが、これは5·6·7·8-テトラヒドロ葉酸の吸収と一致している。

#### 実施例 2

実施例1に於いてアルギニンの代わりにリジン2.92gを反応させると、5·6·7·8-テトラヒドロ葉酸・リジンがほぼ定量的に得られる。

融点 189~191°C(分解点)

元素分析値(C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>N<sub>11</sub>O<sub>10</sub>·2H<sub>2</sub>Oとして)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	48.12	7.16	19.91
実験値	48.36	6.95	20.21

#### 実施例 3

5-メチル-5·6·7·8-テトラヒドロ葉酸2水和物4.96gを脱酸素した水20mlに懸濁させ、窒素ガス導入下にかきませながら別にアルギニン3.48gを脱酸素した水20mlに溶解した溶液を徐々に加えると、反応液は淡黄色透明溶液となる。さらに約20分間かきませた後、反応液にエタノール100mlを加えると油状物質が得られる。この油状物質にエタノール50mlを加えると5-メチル-5·6·7·8-テトラヒドロ葉酸・アルギニンが淡黄色粉末として析出する。

これを窒素ガス中加圧濾取し、乾燥する(収量8.3g)。

融点 127~130°C(分解点)

元素分析値(C<sub>32</sub>H<sub>53</sub>N<sub>15</sub>O<sub>10</sub>·2H<sub>2</sub>Oとして)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	45.55	6.81	24.90
実験値	45.93	6.67	25.18

本品の紫外線吸収は入max 290mμ、入min 245mμを示すが、これは5-メチル-5·6·7·8-テトラヒドロ葉酸の吸収と一致している。

#### 実施例 4

実施例3と同様に、5-メチル-5·6·7·8-テトラヒドロ葉酸・2水和物4.96gとオルニチン2.64gとを反応させると、5-メチル-5·6·7·8-テトラヒドロ葉酸・オルニチンがほぼ定量的に得られる。

融点 149~155°C(分解点)

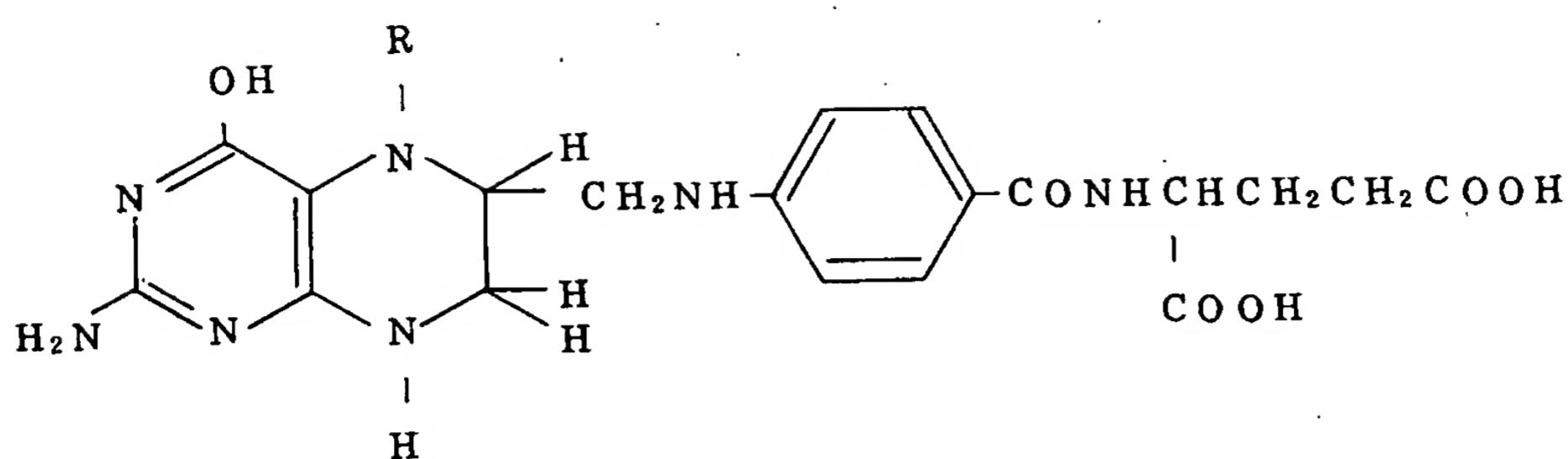
元素分析値(C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>N<sub>11</sub>O<sub>10</sub>·2H<sub>2</sub>Oとして)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	47.42	7.03	20.28
実験値	47.72	7.03	20.50

#### 特許請求の範囲

#### 1式

5



6



(式中Rは水素又はメチル基を意味する。) 10する5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸又は5-  
で示される5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸又 メチル-5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸の塩  
は5-メチル-5・6・7・8-テトラヒドロ葉 基性アミノ酸塩の製造法。  
酸と塩基性アミノ酸とを反応させることを特徴と